

Эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба у больных COVID-19 в 2022 г.: когортное исследование

Владимир Иванович Петров, Анастасия Юрьевна Рязанова ✉, Наталья Сергеевна Токарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Аннотация. Проведено одноцентровое наблюдательное когортное исследование применения левелимаба и олокизумаба у пациентов с COVID-19. **Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 г. **Материалы и методы.** Проанализированы 182 медицинские карты пациентов, которым назначались генно-инженерные биологические препараты в 2022 г. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19. **Результаты.** Достоверных различий в эффективности левелимаба и олокизумаба выявлено не было. Шанс обнаружения признаков бактериальной инфекции/сепсиса был достоверно выше в 2,7 раза у пациентов, получавших левелимаб по сравнению с олокизумабом (ОШ = 2,7, 95 % ДИ 1,43–5,17)

Ключевые слова: COVID-19, олокизумаб, левелимаб, летальность, бактериальная инфекция, сепсис, лекарственное поражение печени

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Effectiveness and safety of olokizumab and levilimab in patients with COVID-19 in 2022: a cohort study

Vladimir I. Petrov, Anastasia Yu. Ryazanova ✉, Natalya S. Tokareva

Volgograd State Medical University, Volgograd

Abstract. A single-center observational cohort study of the use of levilimab and olokizumab in patients with COVID-19 was conducted. **Purpose** was to evaluate the effectiveness and safety of olokizumab and levilimab in the infectious diseases hospital of the Volgograd region in 2022. **Materials and methods:** We analyzed 182 medical records of patients who were prescribed genetically engineered biological drugs in 2022. Long-term results of the use of drugs and disease outcomes after discharge or transfer to another medical facility were assessed using the federal register of people with COVID-19. **Results:** There were no significant differences in the effectiveness of levilimab and olokizumab. The chance of detecting signs of bacterial infection/sepsis was significantly higher by 2.7 times in patients receiving levilimab compared with olokizumab (OR=2.7, 95 % CI 1.43-5.17).

Keywords: COVID-19, olokizumab, levilimab, lethality, bacterial infection, sepsis, drug-induced liver injury

Моноклональные антитела к интерлейкинам и их рецепторам в 2003 г. вошли в клиническую практику для лечения ревматологических заболеваний, а с 2020 г. используются в качестве патогенетической иммуносупрессивной терапии COVID-19 [1]. Тоцилизумаб, антагонист рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), первый из группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) вошел в международные и отечественные клинические рекомендации по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 [2]. В 2020 г. два отечественных препарата олокизумаб «Илсира» и левелимаб «Артлегиа» были зарегистрированы для применения на территории РФ и, в условиях пандемии новой инфекции, стали использоваться в качестве альтернативы зарубежным препаратам (Временные методические рекоменда-

дации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 от 3.06.20 – Версия 18 от 26.10.21). Левелимаб, как и оригинальный препарат тоцилизумаб, представляет собой моноклональное антитело, блокирующее растворимые и мембранные рецепторы к ИЛ-6, в то время как олокизумаб блокирует циркулирующий ИЛ-6 [1]. Эффективность и безопасность отечественных биоаналогов, прошедших ускоренную процедуру регистрации, в условиях реальной клинической практики является недостаточно изученной. Данные и доказательства реальной клинической практики являются одним из ключевых моментов новой парадигмы в клинической фармакологии – фармакологистике, и должны приниматься во внимание при составлении клинических рекомендаций и протоколов ведения больных [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 г.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое наблюдательное когортное исследование применения ГИБП у пациентов с COVID-19. В 2022 г. в инфекционном стационаре Волгоградской области было пролечено 1 016 больных

COVID-19, из них умерло в стационаре 96 (9,4 %). Для анализа отбирали медицинские карты всех пациентов, которым назначались ГИБП в 2022 г. У всех пациентов было оформлено подписанное информированное согласие на применение генно-инженерных биологических препаратов и на использование персональных данных в научных целях. В изучаемом стационаре в 2022 г. ГИБП левелимаб и олокизумаб вводили 17,9 % пациентам (182/1016) (табл. 1), другие моноклональные антитела не использовались.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов, получавших ГИБП в 2022 г.

Препарат/характеристика	Левелимаб (n = 59)	Олокизумаб (n = 115)	Олокизумаб + левелимаб (n = 8)
Средний возраст, лет М ± σ	71,7 ± 11,0	70,7 ± 9,6	57,4 ± 11,8
Мужчин/женщин, чел. (%)	26/33 (44/56)	46/69 (40/60)	3/5 (38/62)
Койко-день, сут. Ме [25%; 75%]	11 [8; 15]	12 [8; 16]	16,5 [12; 21,5]
Степень тяжести COVID-19 лёгкая/средняя/тяжёлая/крайне тяжёлая, чел. (%)	7/28/24/0 (12/47/41/0)	5/59/46/5 (4/51/40/4)	1/4/3/0 (13/50/38/0)
Время введения на момент госпитализации, сут. Ме [25%; 75%]	3 [3; 5]	3 [2; 5]	3 [2; 5] и 6 [5;8]
<i>Сопутствующая этиотропная и патогенетическая терапия</i>			
Фавипиравир / ремдесивир / интерферон альфа / умифеновир, чел. (%)	19/29/2/2 (32/49/3/3)	32/61/0/0 (28/53/0/0)	2/5/1/0 (25/63/13/0)
Кортикостероиды, чел. (%)	54 (92)	110 (96)	7 (88)
Циклофосфамид, чел. (%)	0 (0)	1 (9)	1 (13)
Антикоагулянты, чел. (%)	58 (96)	111 (97)	8 (100)
Антибактериальные препараты, чел. (%)	37 (63)	50 (43)	6 (75)
<i>Сопутствующие заболевания и состояния</i>			
Гипертоническая болезнь / стенокардия / инфаркт миокарда / фибрилляция предсердий / инсульт в анамнезе, чел. (%)	48/12/9/12/8 (81/20/15/20/14)	100/23/15/21/9 (87/20/13/18/8)	4/1/0/0/0 (50/13/0/0/0)
Сахарный диабет / онкология/ беременность, чел. (%)	20/3/1 (34/5/2)	30/11/0 (26/10/0)	4/1/1 (50/13/13)

Примечание: М – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение, Ме – медиана, 25% и 75% – 25-й и 75-й перцентили.

Левелимаб однократно в дозе 324 мг получали 58 пациентов, еще одному вводили левелимаб по 324 мг дважды с интервалом в 24 ч, и 4 пациента получали левелимаб в дозе 324 мг однократно и олокизумаб 64 мг на 3-и сутки после введения левелимаба. Олокизумаб однократно в дозе 64 мг получали 115 пациентов, еще 4 пациентам после введения олокизумаба в дозе 64 мг, в связи с отсутствием эффекта, через 2 суток (2 пациента) и 4 суток (2 пациента) вводили левелимаб 324 мг подкожно. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) было сформировано две группы. Первая группа включала 63 пациента, из них 94 % получали только левелимаб, а 6 % вводили олокизумаб после левелимаба. Во второй группе (119 человек) первым препаратом вводили олокизумаб и в последующем в 3 % случаев вводили левелимаб. Для оценки

эффективности терапии определяли 7-, 14-, 28-дневную летальность, 7-, 14-, 28-дневное улучшение, потребность во введении второго ГИБП/пульс-терапии кортикостероидами/циклофосфамидом после первого введенного препарата моноклональных антител. Безопасность терапии оценивали по наличию информации о развитии нежелательной реакции (НР) в медицинской карте, появлению признаков бактериальной инфекции и сепсиса (клинические данные, общий анализ крови, прокальцитонин), поражения печени (повышение активности АЛТ, АСТ > 2 раз от исходного, повышение билирубина) после введения изучаемых препаратов. Отношение шансов развития НР рассчитывали только для пациентов, имеющих данные в медицинских картах, позволяющие судить о развитии бактериальной инфекции или поражения печени. Отдаленные результаты применения препаратов

и исходов заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивалось с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19¹.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 182 пациентов в изучаемом стационаре после введения левелимаба или олокизумаба умерло 33 (18 %), выписано 136 (74 %) и переведено в другие лечебные учреждения 13 (7 %). Среди выписанных и переведенных пациентов умерло 3 человека: на 28-й день после введение левелимаба, 30-й день после введения олокизумаба и 58-й день после введения олокизумаба в изучаемом стационаре и на 6-й день после введения левелимаба в другом лечебном учреждении. По данным федерального регистра лиц, больных COVID-19, выздоровело без последующих случаев амбулаторного

или стационарного лечения в 2022 г. и первой половине 2023 г. 146 (80 %) человек.

В течение первых 7 суток умерло 12 и 14 пациентов, получивших левелимаб в качестве первого ГИБП и олокизумаб соответственно. После введения левелимаба еще 1 пациент умер на 28-е сутки, и 28-дневная летальность в группе левелимаба составила 20,6 % (13/63). После введения олокизумаба 4 пациента умерло на 8–14-е сутки и 3 пациента на 15–28-е сутки, 28-дневная летальность в этой группе была ниже – 17,6 % (21/119). Отсутствие улучшения после первой дозы ГИБП у пациентов группы левелимаба чаще требовало введения другого препарата или пульс-терапии кортикостероидами/циклофосфамидом по сравнению с пациентами группы олокизумаба. Улучшение состояния, позволившего выписать на амбулаторное лечение или реабилитацию в другое лечебное учреждение, наступало быстрее у пациентов, получающих олокизумаб в качестве первого введенного ГИБП (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная эффективность левелимаба и олокизумаба у пациентов с COVID-19 в 2022 г.

Показатель	Левелимаб (n = 63), исход есть/нет	Олокизумаб (n = 119), исход есть/нет	ОШ, 95 %ДИ	p
7-дневная летальность, чел. (%)	12/51 (19)	14/105 (12)	1,765 [0,761–4,090]	0,093
14-дневная летальность, чел. (%)	12/51 (19)	18/101 (15)	1,320 [0,591–2,951]	0,249
28-дневная летальность, чел. (%)	13/50 (21)	21/98 (18)	1,21 [0,561–2,623]	0,312
Потребность во введении второго ГИБП / пульс-терапии кортикостероидами / циклофосфамидом, чел. (%)	10/53 (16)	11/108 (9)	1,852 [0,740–4,636]	0,093
7-дневное улучшение, чел. (%)	18/45 (29)	44/75 (37)	0,682 [0,352–1,321]	0,128
14-дневное улучшение, чел. (%)	43/20 (68)	85/34 (71)	0,86 [0,443–1,669]	0,328
28-дневное улучшением, чел. (%)	50/13 (79)	100/19 (84)	0,73 [0,334–1,599]	0,216

Наиболее частыми НР при введении олокизумаба и левелимаба, по данным отчетов о безопасности², являются инфекции и повышение активности печёночных ферментов. Также при введении ГИБП следует опасаться развития реакций гиперчувствительности [1]. Ни в одной из изучаемых медицинских карт не было карты-извещения о развитии реакций гиперчувствительности на вводимый ГИБП. Не у всех пациентов после применения олокизумаба и левелимаба можно было оценить развитие бактериальной инфекции/сепсиса и поражения печени по данным медицинской карты, что в большинстве случаев было связано с коротким сроком наблюдения. Результаты общего анализа крови через 1–2 суток и позже после введения ГИБП были доступны

в 93 % (169/182) медицинских карт, прокальцитонина в 23 % (42/182), печеночных проб в 90 % (163/182). Среди пациентов, у которых необходимая информация присутствовала, шанс обнаружения повышения лейкоцитов $>12 \times 10^9/л$ и признаков бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным (лейкоциты, прокальцитонин, данные аутопсии) был достоверно выше в 3 и 2,7 раза у пациентов, получавших левелимаб по сравнению с олокизумабом (табл. 3). У трети пациентов, получающих ГИБП, отмечено повышение активности печеночных ферментов, соответствующее поражению печени легкой степени тяжести в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» 2024 г.³

¹ https://covid.egisz.rosminzdrav.ru/#nr.reg_list.

² <https://grls.minzdrav.gov.ru>.

³ https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/747_1.

Сравнительная безопасность левелимаба и олокизумаба у пациентов с COVID-19 в 2022 г.

Показатель	Левелимаб, есть/нет	Олокизумаб, есть/нет	ОШ, 95 %ДИ	<i>p</i>
Признаки бактериальной пневмонии / сепсиса по данным аутопсии, чел. (%)	3/9 (25)	4/18 (18)	1,5 [0,275–8,189]	0,319
Повышение лейкоцитов после введения препарата > 12 × 10 ⁹ /л, чел. (%)	36/25 (59)	35/73 (32)	3,0 [1,568–5,754]	0,0005
Повышение прокальцитонина после введения препарата > 0,5 нг/мл, чел. (%)	13/4 (76)	18/7 (72)	1,26 [0,305–5,232]	0,373
Повышение прокальцитонина после введения препарата > 2 нг/мл, чел. (%)	3/14 (18)	3/22 (12)	1,57 [0,277–8,908]	0,305
Признаки бактериальной инфекции / сепсиса по совокупным данным, чел. (%)	38/23 (62)	42/69 (38)	2,71 [1,425–5,170]	0,001
Повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	15/43 (26)	35/70 (33)	0,70 [0,342–1,425]	0,162
Повышение активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного	5/53 (9)	11/94 (10)	0,81 [0,266–2,445]	0,352
Повышение билирубина > ВГН	6/52 (10)	9/96 (9)	1,23 [0,415–3,649]	0,354

Примечание: ВГН — верхняя граница нормы.

Новая коронавирусная инфекция характеризуется системной гипервоспалительной реакцией с повышением содержания провоспалительных цитокинов, что рассматривается как ведущий механизм патогенеза COVID-19. К настоящему времени накоплены данные о потенциальной пользе противовоспалительной иммуномодулирующей терапии препаратами моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 у пациентов с COVID-19, однако большинство этих данных относится к тоцилизумабу [4], в то время как эффективность и безопасность отечественных биоаналогов остается недостаточно изученной. В нашем исследовании, основанном на данных реальной клинической практики, 28-дневная летальность в группе левелимаба и олокизумаба составила 20,6 и 17,6 % соответственно. Степень тяжести COVID-19 у большинства пациентов на момент введения ГИБП была средняя (50 %, 91/182) или тяжелая (40 %, 73/182), однако встречались и пациенты с легким течением COVID-19 (7 %, 13/182) и крайне тяжелым (3 %, 5/182).

С.С. Бобкова и соавт. [5] проводили анализ эффективности и безопасности трех препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецепторам (тоцилизумаба, левелимаба и олокизумаба) при однократном введении у 400 пациентов, госпитализированных в декабре 2020 г. в палатные отделения со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. При анализе показателя «летальный исход» в зависимости от введенного препарата не удалось выявить значимых различий ($p > 0,05$), однако внутригоспитальная летальность, как и в нашем исследовании, была выше в группе левелимаба (11 %) по сравнению с олокизумабом (5 %) и тоцилизумабом (7 %). Долгосрочные исходы заболе-

вания после выписки из стационара в исследовании Бобковой С.С. и соавт. не оценивались, не включали пациентов, госпитализированных в палаты интенсивной терапии/реанимации (19 % в нашем исследовании), и пациентов, которым потребовалось повторное введение ГИБП, что может объяснить более низкие показатели летальности, чем в нашем исследовании. При оценке исхода «сепсис» в зависимости от введенного препарата Бобковой С.С. и соавт. не удалось установить статистически значимых различий, тем не менее, частота септических осложнений была также выше в группе левелимаба (6 %) по сравнению с олокизумабом (3 %) и тоцилизумабом (3 %).

Недостатком настоящего исследования, как и исследования Бобковой С.С. и соавт., является отсутствие контрольной группы. Шанс летального исхода в изучаемом стационаре у пациентов, которым вводили ГИБП в 2022 г. был в 2,7 раз выше (ОШ = 2,7, 95% ДИ 1,71–4,28, $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, не получавшими моноклональные антитела, внутригоспитальная летальность которых составила 7,6 % (63/834). Однако сам факт введения ГИБП в большинстве случаев свидетельствовал о более неблагоприятном течении COVID-19, отсутствии эффекта от терапии противовирусными препаратами, кортикостероидами и антикоагулянтами у пациентов с факторами риска тяжелого течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверных различий в эффективности левелимаба и олокизумаба по всем показателям выявлено не было, однако шанс летального исхода в первые 7 дней был на 77 % выше у пациентов, получающих

левилимаб по сравнению с олокизумабом (ОШ = 1,76, 95%-й ДИ 0,76–4,09) и на 21 % выше через 28 дней (ОШ = 1,21, 95%-й ДИ 0,56–2,62). Потребность во введение другого ГИБП, проведении пульс-терапии кортикостероидами или циклофосфамидом была также выше у пациентов, получающих левелимаб (ОШ 1,85, 95% ДИ 0,74–4,64).

Терапия левелимабом и олокизумабом ассоциировалась с появлением признаков бактериальной инфекции и поражением печени легкой степени. Значимое повышение шанса появления признаков бактериальной инфекции/сепсиса на фоне терапии левелимабом по сравнению с олокизумабом (ОШ = 2,7, 95%-й ДИ 1,43–5,17) требует дальнейшего изучения. Мишенью действия олокизумаба является непосредственно интерлейтин-6, избыток которого циркулирует в плазме крови при развитии «цитокинового шторма», в то время как левелимаб, как и тоцилизумаб и еще один представитель этой группы сарилумаб, блокируют рецепторы ИЛ-6 на иммунокомпетентных клетках, вызывая иммуносупрессию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Некрасов Д.А. и др. Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):34–47. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47
2. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Пономарева А.В. и др. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):198–206. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206.
3. Петров В.И. Фармакологистика — новая парадигма в клинической фармакологии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):3–6. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

В.И. Петров – президент Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru, ORCID 0000-0002-0258-4092

А.Ю. Рязанова – к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия; [✉] nastasyakus@mail.ru, ORCID 0000-0002-4778-5015

Н.С. Токарева – ассистент, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия; nata5847@yandex.ru, ORCID0000-0002-2578-6228

Статья поступила в редакцию 06.02.2024; одобрена после рецензирования 10.05.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.I. Petrov – President of the Volgograd State Medical University, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd, Russia brain@sprintnet.ru, ORCID 0000-0002-0258-4092

A.Yu. Ryazanova – PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [✉] nastasyakus@mail.ru, ORCID 0000-0002-4778-5015

N.S. Tokareva – Assistant, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, nata5847@yandex.ru, ORCID0000-0002-2578-6228

The article was submitted 06.02.2024; approved after reviewing 10.05.2024; accepted for publication 06.09.2024.

4. Ghaempanah F., Nikouei M., Cheraghi M. et al. Does tocilizumab have an effect on the clinical outcomes in COVID-19 patients? A meta-analysis of randomized control trials. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2023;16(1):151. doi: 10.1186/s40545-023-00662-w.

5. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;1:69–76. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76.

REFERENCES

1. Petrov V.I., Ryazanov A.YU., Nekrasov D.A. et al. Safety issues of therapy with biological agents blocking the effects of interleukins. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):34–47. (In Russ.)
2. Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Ponomareva A.V. et al. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19. *Farmaciya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):198–206. (In Russ.)
3. Petrov V.I. Pharmacologistics – a new paradigm in clinical pharmacology. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):3–6. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6.
4. Ghaempanah F., Nikouei M., Cheraghi M. et al. Does tocilizumab have an effect on the clinical outcomes in COVID-19 patients? A meta-analysis of randomized control trials. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2023;16(1):151. doi: 10.1186/s40545-023-00662-w.
5. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Procenko D.N., et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2021;1:69–76. (In Russ.)